

## (12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年10月14日 (14.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/087149 A1

(51) 国際特許分類7: A61K 31/443, 31/575, 31/58, A61P 11/00, 11/06 // C07D 405/06, C07J 5/00, 7/00, 17/00, 31/00, 71/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004623

(22) 国際出願日: 2004年3月31日 (31.03.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-094508 2003年3月31日 (31.03.2003) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 協和醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 三重 元弥 (MIE, Motoya). 真部 治彦 (MANABE, Haruhiko).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 医薬組成物

WO 2004/087149 A1

(57) Abstract: A medicinal composition which comprises either 7-[2-(3,5-dichloro-4-pyridyl)-1-oxoethyl]-4-methoxyspiro[1,3-benzodioxol-2,1'-cyclopentane] or a pharmacologically acceptable salt thereof and a steroid agent; and a therapeutic and/or preventive agent for lung diseases which comprises either 7-[2-(3,5-dichloro-4-pyridyl)-1-oxoethyl]-4-methoxyspiro[1,3-benzodioxol-2,1'-cyclopentane] or a pharmacologically acceptable salt thereof and a steroid agent and is used in such a manner that the two components are administered either simultaneously or separately at an interval.

(57) 要約: 7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペタン] またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤とを含有する医薬組成物、7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペタン] またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤とからなる同時にまたは時間を置いて別々に投与するための肺疾患の治療および/または予防剤などを提供する。

## 明細書

## 医薬組成物

技術分野

本発明は、ホスホジエステラーゼⅣ阻害剤（PDE-Ⅳ阻害剤）とステロイド剤とを含有する医薬組成物に関する。

背景技術

従来、PDE-Ⅳ阻害剤とステロイド剤の併用投与が、喘息または慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの閉塞性肺疾患に有用であることが知られている（WO 01/32127号）。

一方、7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロヘンタン]またはその薬理学的に許容される塩をPDE-Ⅳ阻害剤として用いることが知られている（WO 96/36624号）。

発明の開示

本発明の目的は、7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロヘンタン]またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤とを含有する医薬組成物などを提供することにある。

本発明は、以下の（1）～（31）に関する。

（1）（a）式（I）

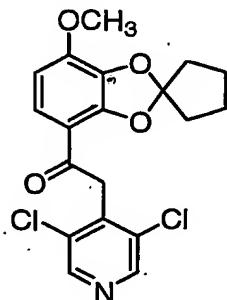


(I)

で表される7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロヘンタン]またはその薬理学的に許容される塩と（b）ステロイド剤とを含有する医薬組成物。

(2) ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメサゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドおよびフランカルボン酸モメタゾンからなる群から選ばれる化合物である（1）記載の医薬組成物。

(3) (a) 式 (I)



(I)

で表される  $7 - [2 - (3, 5 - \text{ジクロロ}-4 - \text{ビリジル}) - 1 - \text{オキソエチル}] - 4 - \text{メトキシースピロ} [1, 3 - \text{ベンゾジオキソール}-2, 1' - \text{シクロヘキサン}]$  またはその薬理学的に許容される塩と (b) ステロイド剤を有効成分とする同時にまたは時間を置いて別々に投与するための肺疾患の治療および／または予防剤。

(4) ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメサゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドおよびフランカルボン酸モメタゾンからなる群から選ばれる化合物である（3）記載の肺疾患の治療および／または予防剤。

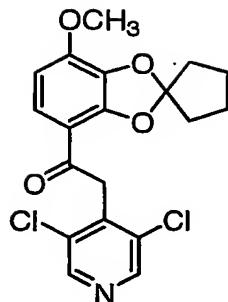
(5) 肺疾患が、COPD、肺気腫、慢性気管支炎、慢性急性呼吸窮迫症候群

(ARDS)、急性肺損傷 (ALI)、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である（3）または（4）記載の肺疾患の治療および／または予防剤。

(6) 肺疾患が、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である（3）または（4）記載の肺疾患の治療および／または予防剤。

(7) 肺疾患が、COPDである（3）または（4）記載の肺疾患の治療および／または予防剤。

(8) (a) 式 (I)

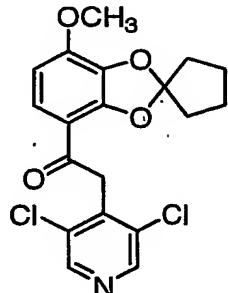


(I)

で表される 7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロヘキサン]またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)ステロイド剤を含有する第2成分を有することを特徴とするキット。

(9) ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメサゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドおよびフランカルボン酸モメタゾンからなる群から選ばれる化合物である(8)記載のキット。

(10) (a) 式(I)



(I)

で表される 7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロヘキサン]またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)ステロイド剤を含有する第2成分を有することを特徴とする肺疾患の治療および/または予防用キット。

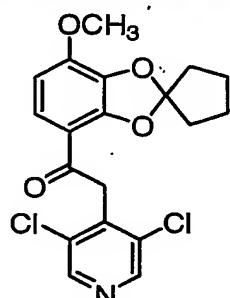
(11) ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメサゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドおよびフランカルボン酸モメタゾンからなる群から選ばれる化合物である(10)記載の肺疾患の治療および/または予防用キット。

(12) 肺疾患が、COPD、肺気腫、慢性気管支炎、ARDS、ALI、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である(10)または(11)記載の肺疾患の治療および／または予防用キット。

(13) 肺疾患が、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である(10)または(11)記載の肺疾患の治療および／または予防用キット。

(14) 肺疾患が、COPDである(10)または(11)記載の肺疾患の治療および／または予防用キット。

(15) ステロイド剤と同時にまたは時間を置いて別々に投与するための式(I)

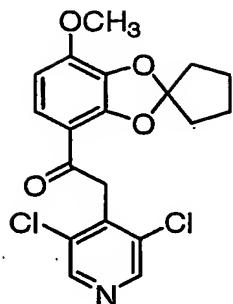


(I)

で表される7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]またはその薬理学的に許容される塩。

(16) ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメサゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドおよびフランカルボン酸モメタゾンからなる群から選ばれる化合物である(15)記載の7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]またはその薬理学的に許容される塩。

(17) ステロイド剤と同時にまたは時間を置いて別々に投与するための式(I)

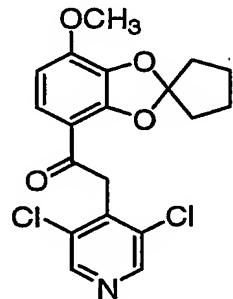


(I)

で表される 7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

(18) ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメサゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドおよびフランカルボン酸モメタゾンからなる群から選ばれる化合物である(17)記載の医薬組成物。

(19) (a) 式(I)



(I)

で表される 7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]またはその薬理学的に許容される塩および(b)ステロイド剤を同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とする肺疾患の治療および/または予防方法。

(20) ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメサゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドおよびフランカルボン酸モメタゾンからなる群から選ばれる化合物である(19)記載の肺疾患の治療および/または予防方法。

(21) 肺疾患が、COPD、肺気腫、慢性気管支炎、ARDS、ALI、喘息、

気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である（19）または（20）記載の肺疾患の治療および／または予防方法。

（22） 肺疾患が、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である（19）または（20）記載の肺疾患の治療および／または予防方法。

（23） 肺疾患が、COPDである（19）または（20）記載の肺疾患の治療および／または予防方法。

（24） （1）または（2）記載の医薬組成物を投与することを特徴とする肺疾患の治療および／または予防方法。

（25） 肺疾患が、COPD、肺気腫、慢性気管支炎、ARDS、ALI、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である（24）記載の肺疾患の治療および／または予防方法。

（26） 肺疾患が、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である（24）記載の肺疾患の治療および／または予防方法。

（27） 肺疾患が、COPDである（24）記載の肺疾患の治療および／または予防方法。

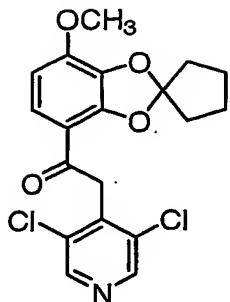
（28） 肺疾患の治療および／または予防剤の製造のための（1）または（2）記載の（a）および（b）の使用。

（29） 肺疾患が、COPD、肺気腫、慢性気管支炎、ARDS、ALI、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である（28）記載の使用。

（30） 肺疾患が、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である（28）記載の使用。

（31） 肺疾患が、COPDである（28）記載の使用。

以下、式（I）



(I)

で表される 7- [2- (3, 5-ジクロロ-4-ピリジル) -1-オキソエチル] -4-メトキシスピロ [1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロヘキサン] 化合物 (I) という。

化合物 (I) の薬理学的に許容される塩は、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。

化合物 (I) の薬理学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、メシル酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩などの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、グリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

次に、化合物 (I) の製造方法について説明する。

化合物 (I) は、WO 96/36624 に記載の方法により製造することができる。

化合物 (I) には、互変異性体などの立体異性体が存在し得るが、本発明の医薬組成物、肺疾患の治療および/または予防剤、キット、肺疾患の治療および/または予防用キットならびに肺疾患の治療および/または予防方法には、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を使用することができ、本発明の化合物 (I) には、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物が包含される。

化合物 (I) の塩を取得したいとき、化合物 (I) が塩の形で得られるときはその

まま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物（I）を適當な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

また、化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の医薬組成物、肺疾患の治療および／または予防剤、キット、肺疾患の治療および／または予防用キットならびに肺疾患の治療および／または予防方法に使用することができ、本発明の化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩に包含される。

ステロイド剤としては、炎症起因物質であるサイトカイン、マスト細胞、好酸球などの減少作用、炎症細胞の遊走または活性化の抑制作用などを有するステロイド誘導体またはその薬理学的に許容される塩であればいずれでもよいが、例えば、

式（A）で表されるプレドニゾロン（prednisolone）、

式（B）で表されるメチルプレドニゾロン

（methylprednisolone）、

式（C）で表されるリン酸プレドニゾロンナトリウム

（prednisolone sodium phosphate）、

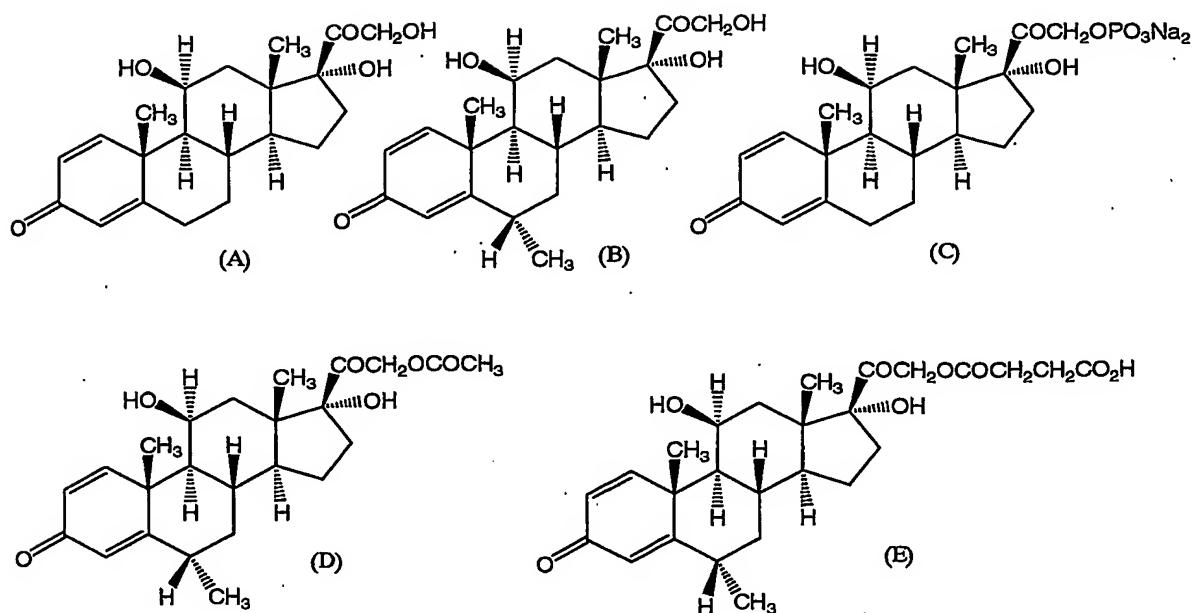
式（D）で表される酢酸メチルプレドニゾロン

（prednisolone acetate）、

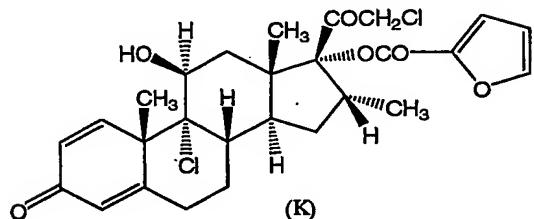
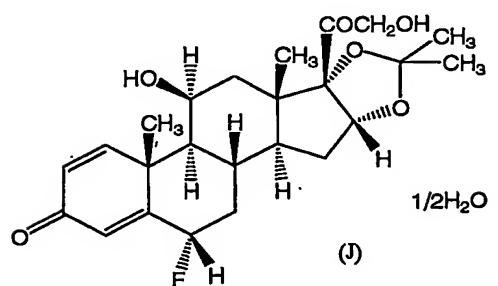
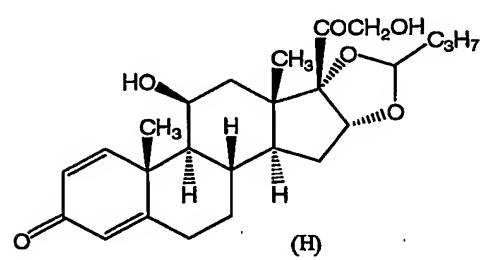
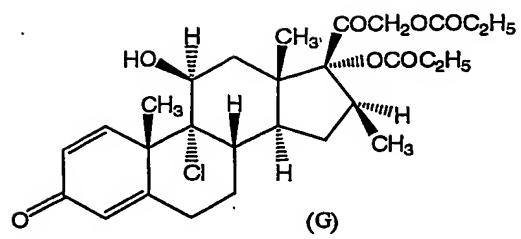
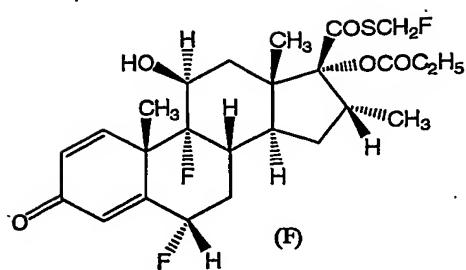
式（E）で表されるコハク酸メチルプレドニゾロン

（prednisolone succinate）

などのプレドニゾロン類、



式 (F) で表されるプロピオニ酸フルチカゾン  
(fluticasone propionate)、  
式 (G) で表されるプロピオニ酸ベクロメタゾン  
(beclometasone dipropionate)、  
式 (H) で表されるブデソニド (budesonide)、  
式 (J) で表されるフルニソリド (flunisolide)、  
式 (K) で表されるフランカルボン酸モメタゾン  
(mometasone furoate)、



式 (L) で表される酢酸コルチゾン (cortisone acetate)、

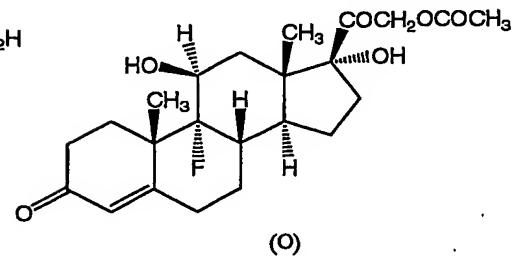
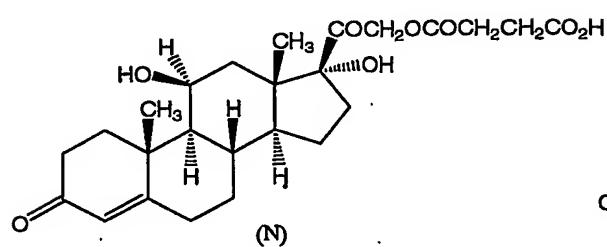
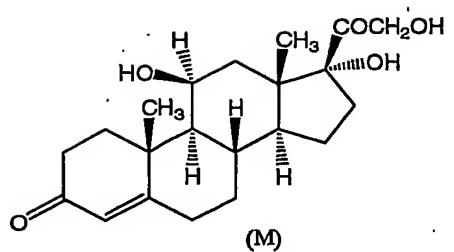
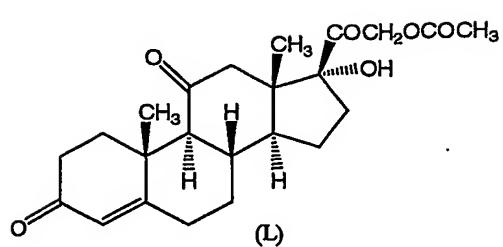
式 (M) で表されるヒドロコルチゾン (hydrocortisone)、

式 (N) で表されるコハク酸ヒドロコルチゾン

(hydrocortisone succinate)、

式 (O) で表される酢酸フルドロコルチゾン

(fludrocortisone acetate) などのコルチゾン類、



式 (P) で表されるデキサメタゾン (dexamethazone)、

式 (Q) で表されるプロピオン酸デキサメタゾン

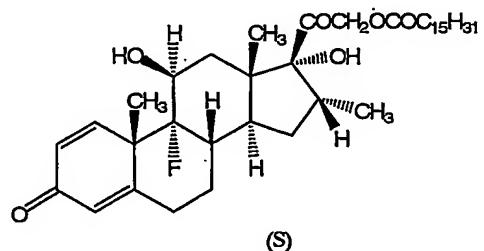
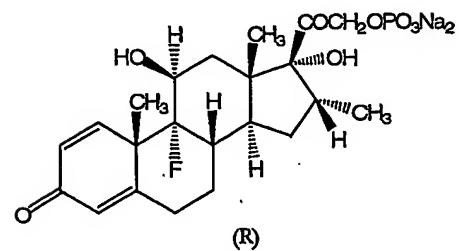
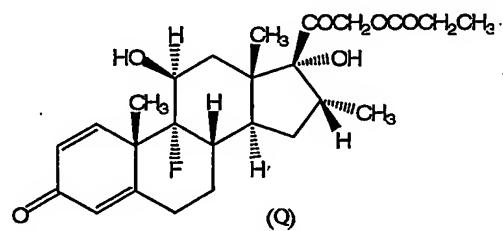
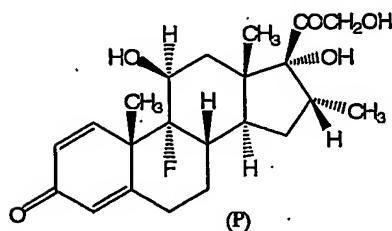
(dexamethazone propionate)、

式 (R) で表されるリン酸デキサメタゾンナトリウム

(dexamethazone sodium phosphate)、

式 (S) で表されるパルミチン酸デキサメタゾン

(dexamethazone palmitate) などのデキサメタゾン類、



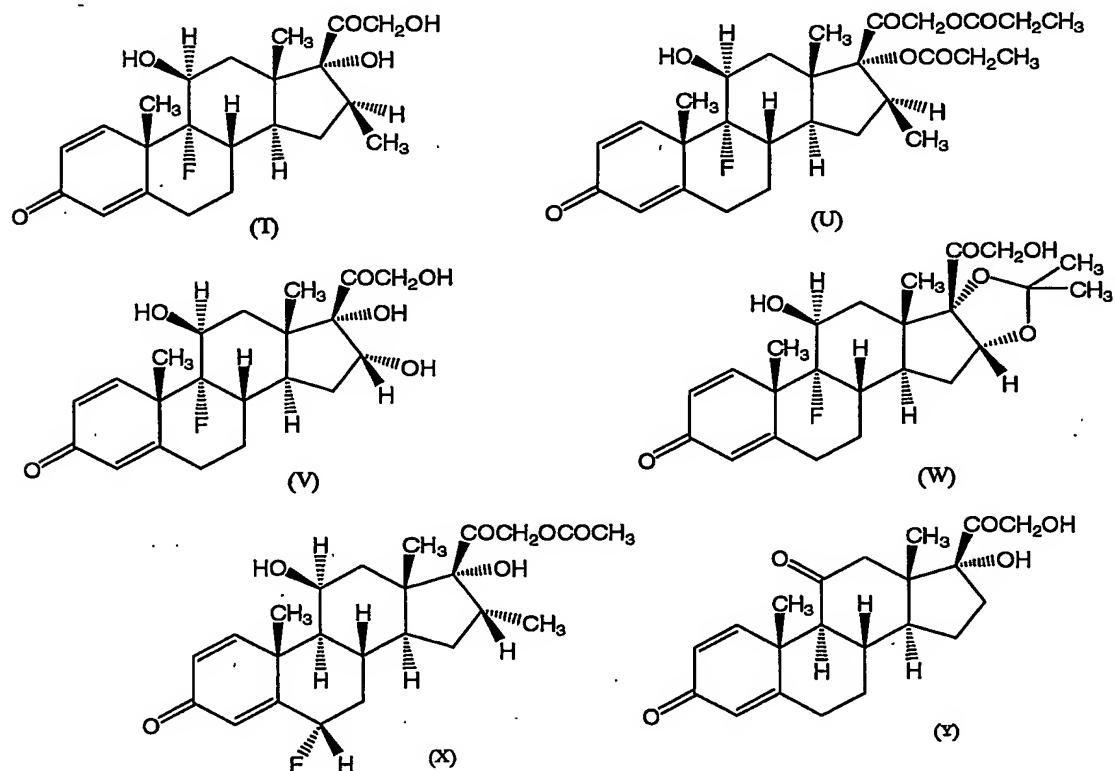
式 (T) で表されるベタメタゾン (betametasonone)、

式 (U) で表されるジプロピオン酸ベタメタゾン

(betametasonone dipropionate) などのベタメタゾン類、

式 (V) で表されるトリアムシノロン (triamcinolone)、

式 (W) で表されるトリアムシノロンアセトニド (triamcinolone acetonide)、式 (X) で表される酢酸パラメタゾン (parametasone acetate)、式 (Y) で表されるプレドニゾン (prednisone)、酢酸ハロプレドン (halopredone acetate) などがあげられ、好みしくはプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメサゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フランカルボン酸モメタゾンなどがあげられる。また、これらは単独でも組み合わされていてもよい。



る。また、これらステロイド剤には、1つまたはそれ以上の不斉炭素などが存在し、2つ以上の立体異性体が存在するものもあるが、本発明の医薬組成物、肺疾患の治療および／または予防剤、キット、肺疾患の治療および／または予防用キットならびに肺疾患の治療および／または予防方法には、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を使用することができる。

本発明の医薬組成物およびキットは、例えば肺疾患の治療などに使用することができ、より具体的にはCOPD、肺気腫、慢性気管支炎、ARDS、ALI、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、間質性肺炎、肺纖維症などの肺疾患の治療に使用することができる。

本発明の医薬組成物、または肺疾患の治療および／または予防剤で使用される化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤は、これらそれぞれの有効成分を含有するように製剤化したものであれば、単剤（合剤）としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用または投与することができるが、中でも2つ以上の製剤の組み合わせが好ましい。複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。なお、これら製剤は、例えば錠剤、注射剤、またはドライパウダー、エアロゾルなどの吸入剤などの形態として用いることが好ましい。

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤との用量比（重量／重量）は、使用するステロイド剤との組み合わせ、ステロイド剤の効力などに応じて適宜調整すればよいが、具体的には例えば1／50（化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩／ステロイド剤）～50000／1、好ましくは1／30～10000／1、より好ましくは1／20～5000／1、さらに好ましくは1／10～1000／1の間の比である。

複数の製剤の組み合わせとして投与する際には、例えば（a）化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と、（b）ステロイド剤を含有する第2成分とを、それぞれ上記のように別途製剤化し、キットとして作成しておき、このキットを用いてそれぞれの成分を同時にまたは時間を置いて、同一対象に対して同一経路または異なった経路で投与することもできる。

該キットとしては、例えば保存する際に外部の温度や光による内容物である成分の

変性、容器からの化学成分の溶出などがみられない容器であれば材質、形状などは特に限定されない2つ以上の容器（例えばバイアル、バッグなど）と内容物からなり、内容物である上記第1成分と第2成分が別々の経路（例えばチューブなど）または同一の経路を介して投与可能な形態を有するものが用いられる。具体的には、錠剤、注射剤、吸入剤などのキットがあげられる。吸入剤のキットにおいては、一般的に使用される定量噴霧式吸入器（MD I）、粉末吸入器などと組み合わせることもでき、上記第1成分と第2成分の投与のための1またはそれ以上の吸入装置が含まれていてもよい。例えば、上記第1成分の有効用量単位を含むドライパウダーを含むカプセルおよび上記第2成分の有効用量単位を含むドライパウダーを含むカプセルと共に、カプセルからのドライパウダーの送達に適合する1またはそれ以上のドライパウダー吸入装置などが含まれていてもよい。また、薬剤貯蔵部分が上記第1成分のドライパウダーを含む薬剤貯蔵部分と上記第2成分のドライパウダーを含む薬剤貯蔵部分からなる多用量ドライパウダー吸入器（MDP I）も当該キットに含まれる。

また、本発明の肺疾患の治療および／または予防方法は、上記で記載した医薬組成物または肺疾患の治療および／または予防剤で使用される化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤の使用または投与方法と同様にして実施できる。すなわち、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤を、それぞれの有効成分を含有するように製剤化し、例えば単剤としてまたは複数の製剤の組み合わせとして、好ましくは2つ以上の製剤を組み合わせて投与することにより実施できる。複数の製剤を組み合わせて投与する際には、これら製剤は、同時にまたは時間を置いて別々に投与することができ、上記で記載したようなキットを用いて投与することもできる。

次に、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩およびステロイド剤を同時に投与することによる肺疾患の治療効果について試験例により具体的に説明する。

#### 試験例1 腫瘍壞死因子（TNF）- $\alpha$ 産生抑制作用

BALB/c系マウス（雄性、7週齢、日本チャールズ・リバー）に3重量／容量%チオグリコレート1mLを腹腔内投与し、7.2時間後に腹腔浸出液を回収し、腹腔浸出細胞を調製する。調製した細胞を96穴プレートに $5 \times 10^4$ 個播き、リポポリサッカライド（LPS；*E. coli* 055由来：B5、 $1000 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）存在

下6時間培養する。培養上清を回収し、ELISA法で培養上清中のTNF- $\alpha$ 量を測定する。試験化合物は1容量/容量% RPMI 1640のジメチルスルホキシド(DMSO)液(DMSO-RPMI液)に溶解し、LPSと同時に添加する(試験化合物添加群)。また、DMSO-RPMI液をLPSと同時に添加したものを溶媒添加群、DMSO-RPMI液のみを添加したものを無添加群とする。TNF- $\alpha$ 産生の抑制率(%)は下記の式にしたがって計算する。

$$\text{抑制率(%)} = \frac{\text{溶媒添加群} - \text{試験化合物添加群}}{\text{溶媒添加群} - \text{無添加群}} \times 100$$

試験例2 ラット抗原誘発気道好酸球および好中球浸潤に対する化合物(I)とステロイド剤の併用投与による抑制作用

試験は、公知の方法[パルマナリー・ファルマコロジー(Pulmonary Pharmacology)、8巻、83-89ページ(1995年)]に準じて行った。

試験には、6週齢の雄性BNラット(日本チャールズ・リバー社)を使用した。なお、ラットは室温19~25°C、湿度30~70%、1日12時間照明(午前7時~午後7時)の飼育室にて、アルミケージに5~6匹ずつ収容し、市販の固形飼料と水を自由に摂取させて飼育した。

化合物(I)1mgに対し乳糖(DVM社製)5mgからなる製剤(化合物(I)-乳糖製剤)を作製し、0.125重量/容量%チロキサポール水溶液(アレペール:登録商標、アズウェル社製)に化合物(I)の濃度が150 $\mu$ g/mLとなるように上記製剤を懸濁することにより化合物(I)投与用懸濁液を調製した。また、0.125重量/容量%チロキサポール水溶液に乳糖およびブデソニド(シグマ社製)をそれぞれの濃度が750 $\mu$ g/mLおよび50 $\mu$ g/mLとなるように懸濁することによりブデソニド投与用懸濁液を調製した。さらに、0.125重量/容量%チロキサポール水溶液にブデソニドおよび化合物(I)のそれぞれの濃度が50 $\mu$ g/mLおよび150 $\mu$ g/mLとなるように、ブデソニドおよび上記で調製した化合物(I)-乳糖製剤を懸濁させ、併用投与用懸濁液を調製した。また、0.125重量/容量%チロキサポール水溶液に乳糖を7.5mg/mLとなるように溶解したものを投与溶媒とした。

ラットに卵白アルブミン 1 mg (OVA、シグマ社製) および水酸化アルミニウム 200 mg (和光純薬社製) を生理食塩液 1 mL (大塚製薬工場社製) に懸濁したものを 1 mL 皮下投与した後、百日咳死菌懸濁液 0.5 mL (2 × 10<sup>10</sup> 個 / 1 mL 生理食塩液、科研製薬社製) を腹腔内投与することにより能動感作した。能動感作の 14 日後にプラスチックチャンバー (30 × 50 × 30 cm) 内にラットを入れ、1 重量 / 容量 % OVA の生理食塩液を 10 分間、超音波ネプライザー (オムロン社製) を用い噴霧することにより抗原暴露を行った。抗原暴露の 30 分前に、上記で調製したそれぞれの投与用懸濁液をラットの左右の気管支にそれぞれ 100 μL ずつ、計 200 μL 気管支内投与した (薬物投与群)。一方、同様に抗原暴露の 30 分前に投与溶媒を気管支内投与した群を設けた (溶媒投与群)。また、投与溶媒を気管支内投与し、1 重量 / 容量 % OVA の生理食塩液の代わりに生理食塩液を噴霧した群を設けた (生理食塩液投与群)。

1 重量 / 容量 % OVA の生理食塩液または生理食塩液噴霧の 24 時間後に気管支肺胞洗浄 (BAL) を実施した。すなわち、ラットをペントバルビタール (大日本製薬社製) 腹腔内投与により麻酔し、気管カニューレを介して生理食塩液で肺胞腔内を洗浄し、気管支肺胞洗浄液 (BALF) を得た。

BALF 中の総白血球数は自動血球カウンター (日本光電社製) を用いて測定した。また、細胞の塗抹標本を作成し、ギムザ染色をした後、光学顕微鏡にて観察し、好酸球および好中球の細胞数を数えてそれぞれの比率を算出した。好酸球数および好中球数は総白血球数にそれぞれの細胞の細胞数比率を掛け合わせて算出した。BALF 中の好酸球数および好中球数の増加に対する抑制率 (%) はそれぞれ下記にしたがって計算した。

$$\text{好酸球数の抑制率 (\%)} = \frac{\text{溶媒投与群の好酸球数} - \text{薬物投与群の好酸球数}}{\text{溶媒投与群の好酸球数} - \text{生理食塩液投与群の好酸球数}} \times 100$$

$$\text{好中球数の抑制率 (\%)} = \frac{\text{溶媒投与群の好中球数} - \text{薬物投与群の好中球数}}{\text{溶媒投与群の好中球数} - \text{生理食塩液投与群の好中球数}} \times 100$$

好酸球数の増加に対する結果を第 1 表に、好中球数の増加に対する結果を第 2 表に示す。なお好酸球数および好中球数の各値は平均値 ± 標準誤差で示してある。

第1表

投与群	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{匹}$ )		個体数	好酸球数 ( $10^6/\text{BALF}$ )	抑制率 (%)
	化合物 (I)	ブデソニド			
生理食塩液	—	—	5	0.02±0.01	—
溶媒	—	—	5	0.54±0.22	—
化合物 (I)	30	—	5	0.26±0.08	54
ブデソニド	—	10	5	0.26±0.06	54
併用	30	10	4	0.16±0.08	73

第2表

投与群	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{匹}$ )		個体数	好中球数 ( $10^6/\text{BALF}$ )	抑制率 (%)
	化合物 (I)	ブデソニド			
生理食塩液	—	—	5	0.11±0.05	—
溶媒	—	—	5	2.34±0.55	—
化合物 (I)	30	—	5	2.28±0.27	3
ブデソニド	—	10	5	2.50±0.31	N.E.*
併用	30	10	4	1.58±0.52	34

\*: N.E. 作用なし

抗原暴露により、BALF 中の好酸球数は生理食塩液群におけるBALF 中の好酸球数の27倍まで増加した。化合物 (I) (30  $\mu\text{g}/\text{匹}$ ) およびブデソニド (10  $\mu\text{g}/\text{匹}$ ) をそれぞれ投与することにより、好酸球数の増加抑制作用を示したが、化合物 (I) とブデソニドを併用投与することにより、それぞれの単独投与の場合と比較して、より強い好酸球数の増加抑制作用が確認された。

一方、抗原暴露により、BALF 中の好中球数は生理食塩液群におけるBALF 中の好酸球数の21倍まで増加した。化合物 (I) (30  $\mu\text{g}/\text{匹}$ ) およびブデソニド (10  $\mu\text{g}/\text{匹}$ ) をそれぞれ単独で投与しても、BALF 中の好中球数には顕著な影響をおよぼさなかったが、化合物 (I) とブデソニドを併用投与することにより、好中球数の増加抑制作用が確認された。

喘息および気管支喘息は好酸球性の気道炎症を特徴とした疾患であり [クリニカル・エクスペリメンタル・アラージー (Clin. Exp. All.), 32巻、162ページ (2002年)]、喘息および気管支喘息の患者においては、肺組織への著明な好酸球浸潤およびBALF 中の好酸球数の顕著な増加が認められることが知られている。

一方、COPD患者から得られるBALFや喀痰中には、多くの好中球が認められ、喀痰中または気管支粘膜中の好中球数が多い患者ほど気道閉塞は悪化している〔アメリカン・レビュー・オブ・レスピラトリー・ディジズ (Am. Rev. Respir. Dis.)、140巻、1527ページ (1989年) ; アメリカン・ジャーナル・オブ・レスピラトリー・アンド・クリティカル・ケア・メディシン (Am. J. Respir. Crit. Care Med.)、153巻、530ページ (1996年) ; アメリカン・ジャーナル・オブ・レスピラトリー・アンド・クリティカル・ケア・メディシン (Am. J. Respir. Crit. Care Med.)、158巻、1277ページ (1998年)〕。

従って、上記試験の結果から、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤の併用投与は、喘息、気管支喘息、急性好酸球性炎症、慢性好酸球性炎症、COPDなどの肺疾患の治療および／または予防に有効であると考えられる。

一方、ステロイド剤は強力な抗炎症作用を示し、喘息、気管支喘息、COPDなどの肺疾患の治療剤として優れた薬剤であるが、口腔咽頭、骨代謝などへの悪影響、小児での成長障害などの重篤な副作用を引き起こすことが報告されている〔アメリカン・ジャーナル・オブ・レスピラトリー・アンド・クリティカル・ケア・メディシン (Am. J. Respir. Crit. Care Med.)、157巻、S1ページ (1998年)〕。

上記試験の結果は、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤の併用により、従来、喘息、気管支喘息、COPDなどの肺疾患の治療に用いられているステロイド剤の用量を低減できることを示している。すなわち、本発明の、医薬組成物、肺疾患の治療および／もしくは予防剤、キットまたは肺疾患の治療および／もしくは予防用キットにより、喘息、気管支喘息、COPDなどの肺疾患の治療に用いるステロイド剤の投与量を低減でき、従来単剤で得られていた作用の向上だけでなく、上記の副作用を軽減できることも期待される。

上述したように、本発明に使用される医薬組成物または肺疾患の治療および／または予防剤は、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤それぞれの有効成分を含有するように製剤化したものであれば、単剤としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用、投与または製造することができる。これらの医薬組成

物または肺疾患の治療および／または予防剤は、錠剤などの経口的投与または吸入剤、注射剤などの非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。また、複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。

これら製剤は、それぞれ有効成分の他に製剤学的に許容される希釈剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、水、生理食塩水、植物油可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤などを適宜用いて常法により作成することができる。

錠剤の調製にあたっては、例えば乳糖などの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを常法に従って用いればよい。

注射剤の調製にあたっては、水、生理食塩水、大豆油などの植物油、各種の溶剤、可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤などを常法により用いればよい。

また、吸入剤は活性成分を粉末または液状にして、吸入噴射剤または担体中に配合し、適当な吸入容器に充填することにより製造される。また上記活性成分が粉末の場合は通常の機械的粉末吸入器を、液状の場合はネブライザーなどの吸入器をそれぞれ使用することもできる。ここで吸入噴射剤としては従来公知のものを広く使用でき、フロン-11、フロン-12、フロン-21、フロン-22、フロン-113、フロン-114、フロン-123、フロン-142c、フロン-134a、フロン-227、フロン-C318、1,1,1,2-テトラフルオロエタンなどのフロン系化合物、プロパン、イソブタン、n-ブタンなどの炭化水素類、ジエチルエーテルなどのエーテル類、窒素ガス、炭酸ガスなどの圧縮ガスなどがあげられる。さらに必要に応じて、各種の希釈剤、防腐剤、フレーバー類、上記で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

上記の目的で、化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤を複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する場合には、それぞれの用量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状などにより異なるが、通常一日当たり、化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤を、それそれ以下の

用量で投与するのが好ましい。

経口的に、例えば錠剤として投与する場合、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤を、成人一人当たり、それぞれ0.01～1000mgと0.01～1000mg、好ましくは0.05～300mgと0.1～300mg、さらに好ましくは0.5～200mgと0.5～200mg、通常一日一回ないし数回にわけて、同時にまたは時間を置いて別々に投与する。

非経口的に、例えば注射剤または吸入剤として投与する場合、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤を、成人一人当たり、それぞれ1μg～100mgと0.01～1000mg、好ましくは5μg～30mgと0.05～100mg、さらに好ましくは10μg～20mgと0.1～10mg、通常一日一回ないし数回にわけて、同時にまたは時間を置いて別々に投与する。

また上記の目的で、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤を単剤として使用または投与する場合には、それぞれの用量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状などにより異なるが、上記の複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する場合のそれぞれの用量で1つの製剤として調製し、使用または投与するのが好ましい。

以下に、本発明の態様を実施例で説明するが、本発明の範囲はこれら実施例により限定されることはない。

#### 発明を実施するための最良の形態

##### 実施例1：錠剤（化合物（I））

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物（I）40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり活性成分20mgを含有する）を得る。

処方 化合物 (I)	2 0	mg
乳糖	1 4 3 . 4	mg
馬鈴薯澱粉	3 0	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0 . 6</u>	<u>mg</u>
	2 0 0	mg

### 実施例2：錠剤（プレドニゾロン）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。プレドニゾロン4.0 g、乳糖286.8 gおよび馬鈴薯澱粉6.0 gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120 gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2 gを加えて混合し、径8 mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり活性成分20 mgを含有する）を得る。

処方 プレドニゾロン	2 0	mg
乳糖	1 4 3 . 4	mg
馬鈴薯澱粉	3 0	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0 . 6</u>	<u>mg</u>
	2 0 0	mg

### 実施例3：錠剤（化合物（I）とプレドニゾロンの単剤）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物（I）4.0 g、プレドニゾロン4.0 g、乳糖246.8 gおよび馬鈴薯澱粉6.0 gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120 gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2 gを加えて混合し、径8 mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり化合物（I）20 mgおよびプレドニゾロン20 mgを含有する）を得る。

处方	化合物 (I)	2 0	mg
	プレドニゾロン	2 0	mg
	乳糖	1 2 3 . 4	mg
	馬鈴薯澱粉	3 0	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	0 . 6	mg
		2 0 0	mg

#### 実施例4：注射剤（化合物（I））

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物 (I) 1 g を精製大豆油に溶解させ、精製卵黄レシチン 12 g および注射用グリセリン 25 g を加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で 1000 mL として練合・乳化する。得られる分散液を 0.2  $\mu$ m のディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに 2 mL ずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり活性成分 2 mg を含有する）を得る。

处方	化合物 (I)	2	mg
	精製大豆油	2 0 0	mg
	精製卵黄レシチン	2 4	mg
	注射用グリセリン	5 0	mg
	<u>注射用蒸留水</u>	1 . 7 2	mL
		2 . 0 0	mL

#### 実施例5：注射剤（メチルプレドニゾロン）

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。メチルプレドニゾロン 1 g を精製大豆油に溶解させ、精製卵黄レシチン 12 g および注射用グリセリン 25 g を加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で 1000 mL として練合・乳化する。得られる分散液を 0.2  $\mu$ m のディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに 2 mL ずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり活性成分 2 mg を含有する）を得る。

処方 メチルプレドニゾロン	2	mg
精製大豆油	200	mg
精製卵黄レシチン	24	mg
注射用グリセリン	50	mg
<u>注射用蒸留水</u>	<u>1.72 mL</u>	
	2.00	mL

#### 実施例6：注射剤（化合物（I）とメチルプレドニゾロンの単剤）

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物（I）1gおよびメチルプレドニゾロン1gを精製大豆油に溶解させ、精製卵黄レシチン12gおよび注射用グリセリン25gを加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で1000mLとして練合・乳化する。得られる分散液を0.2μmのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり化合物（I）2mgおよびメチルプレドニゾロン2mgを含有する）を得る。

処方 化合物（I）	2	mg
メチルプレドニゾロン	2	mg
精製大豆油	200	mg
精製卵黄レシチン	24	mg
注射用グリセリン	50	mg
<u>注射用蒸留水</u>	<u>1.72 mL</u>	
	2.00	mL

#### 実施例7：ドライパウダー吸入剤（化合物（I））

常法により、次の組成からなるドライパウダー吸入剤を調製する。ジェットミルを用いて、化合物（I）を粉碎する（体積平均粒子径：5～20μm）。得られる化合物（I）の粉碎物と乳糖（Pharmatose 325M；登録商標、DMV社製）とを重量比1：5で混合し、ドライパウダー製剤を得る。該製剤は慣用のドライパウダー吸入器により、投与が可能である。

処方 化合物 (I)	16.7	mg
<u>乳糖</u>	<u>83.3</u>	<u>mg</u>
	100	mg

## 実施例8：ドライパウダー吸入剤（ブデソニド）

常法により、次の組成からなるドライパウダー吸入剤を調製する。ジェットミルを用いて、ブデソニドを粉碎する（体積平均粒子径：共に5～20μm）。得られるブデソニドの粉碎物と乳糖（Pharmatose 325M；登録商標、DMV社製）とを重量比1：10で混合し、ドライパウダー製剤を得る。該製剤は慣用のドライパウダー吸入器により、投与が可能である。

処方 ブデソニド	9.1	mg
<u>乳糖</u>	<u>90.9</u>	<u>mg</u>
	100	mg

## 実施例9：ドライパウダー吸入剤（化合物（I）とブデソニドの単剤）

常法により、次の組成からなるドライパウダー吸入剤を調製する。ジェットミルを用いて、化合物（I）とブデソニドをそれぞれ粉碎する（体積平均粒子径：5～20μm）。得られる化合物（I）とブデソニドそれぞれの粉碎物と乳糖（Pharmatose 325M；登録商標、DMV社製）とを重量比2：1：10で混合し、ドライパウダー製剤を得る。該製剤は慣用のドライパウダー吸入器により、投与が可能である。

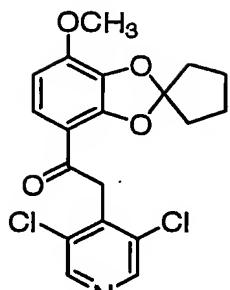
処方 化合物 (I)	15.4	mg
ブデソニド	7.7	mg
<u>乳糖</u>	<u>76.9</u>	<u>mg</u>
	100	mg

産業上の利用可能性

本発明により、7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロヘンタン]またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤とを含有する医薬組成物などが提供される。

## 請求の範囲

## 1. (a) 式 (I)

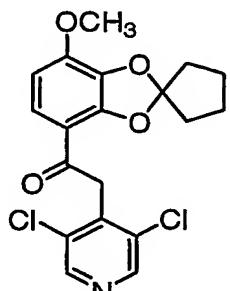


(I)

で表される  $7 - [2 - (3, 5\text{-ジクロロ}-4\text{-ピリジル}) - 1\text{-オキソエチル}] - 4\text{-メトキシースピロ} [1, 3\text{-ベンゾジオキソール}-2, 1'\text{-シクロヘンタノン}]$  またはその薬理学的に許容される塩と (b) ステロイド剤とを含有する医薬組成物。

2. ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメサゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドおよびフランカルボン酸モメタゾンからなる群から選ばれる化合物である請求の範囲第1項記載の医薬組成物。

## 3. (a) 式 (I)



(I)

で表される  $7 - [2 - (3, 5\text{-ジクロロ}-4\text{-ピリジル}) - 1\text{-オキソエチル}] - 4\text{-メトキシースピロ} [1, 3\text{-ベンゾジオキソール}-2, 1'\text{-シクロヘンタノン}]$  またはその薬理学的に許容される塩と (b) ステロイド剤を有効成分とする同時にまたは時間を置いて別々に投与するための肺疾患の治療および/または予防剤。

4. ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメサゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニ

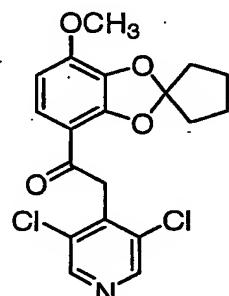
ド、フルニソリドおよびフランカルボン酸モメタゾンからなる群から選ばれる化合物である請求の範囲第3項記載の肺疾患の治療および／または予防剤。

5. 肺疾患が、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、慢性気管支炎、慢性急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、急性肺損傷（ALI）、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である請求の範囲第3または4項記載の肺疾患の治療および／または予防剤。

6. 肺疾患が、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である請求の範囲第3または4項記載の肺疾患の治療および／または予防剤。

7. 肺疾患が、COPDである請求の範囲第3または4項記載の肺疾患の治療および／または予防剤。

8. (a) 式(I)



(I)

で表される7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロヘンタン]またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)ステロイド剤を含有する第2成分を有することを特徴とするキット。

9. ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメサゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドおよびフランカルボン酸モメタゾンからなる群から選ばれる化合物である請求の範囲第8項記載のキット。

10. (a) 式(I)



(I)

で表される 7- [2- (3, 5-ジクロロ-4-ピリジル) -1-オキソエチル] -4-メトキシースピロ [1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1' -シクロヘキサン] またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と (b) ステロイド剤を含有する第2成分を有することを特徴とする肺疾患の治療および／または予防用キット。

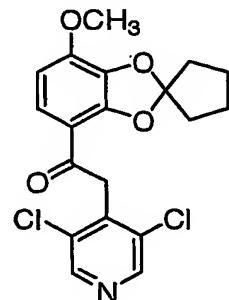
11. ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメサゾン、プロピオニ酸フルチカゾン、プロピオニ酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドおよびフランカルボン酸モメタゾンからなる群から選ばれる化合物である請求の範囲第10項記載の肺疾患の治療および／または予防用キット。

12. 肺疾患が、COPD、肺気腫、慢性気管支炎、ARDS、ALI、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である請求の範囲第10または11項記載の肺疾患の治療および／または予防用キット。

13. 肺疾患が、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である請求の範囲第10または11項記載の肺疾患の治療および／または予防用キット。

14. 肺疾患が、COPDである請求の範囲第10または11項記載の肺疾患の治療および／または予防用キット。

15. ステロイド剤と同時にまたは時間を置いて別々に投与するための式 (I)

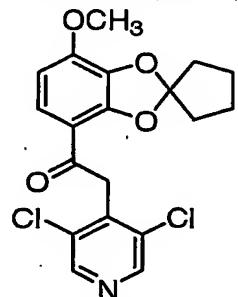


(I)

で表される  $7 - [2 - (3, 5\text{-ジクロロ}-4\text{-ピリジル}) - 1\text{-オキソエチル}] - 4\text{-メトキシースピロ}[1, 3\text{-ベンゾジオキソール-2, 1'}\text{-シクロヘキサン}]$  またはその薬理学的に許容される塩。

16. ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメサゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドおよびフランカルボン酸モメタゾンからなる群から選ばれる化合物である請求の範囲第15項記載の  $7 - [2 - (3, 5\text{-ジクロロ}-4\text{-ピリジル}) - 1\text{-オキソエチル}] - 4\text{-メトキシースピロ}[1, 3\text{-ベンゾジオキソール-2, 1'}\text{-シクロヘキサン}]$  またはその薬理学的に許容される塩。

17. ステロイド剤と同時にまたは時間を置いて別々に投与するための式(I)

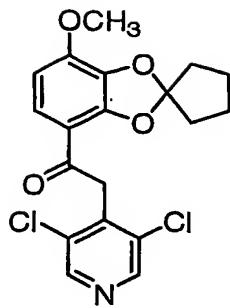


(I)

で表される  $7 - [2 - (3, 5\text{-ジクロロ}-4\text{-ピリジル}) - 1\text{-オキソエチル}] - 4\text{-メトキシースピロ}[1, 3\text{-ベンゾジオキソール-2, 1'}\text{-シクロヘキサン}]$  またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

18. ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメサゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドおよびフランカルボン酸モメタゾンからなる群から選ばれる化合物である請求の範囲第17項記載の医薬組成物。

19. (a) 式(I)



(I)

で表される 7- [2- (3, 5-ジクロロ-4-ピリジル) -1-オキソエチル] -4-メトキシースピロ [1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1' -シクロヘキサン] またはその薬理学的に許容される塩および (b) ステロイド剤を同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とする肺疾患の治療および/または予防方法。

20. ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメサゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドおよびフランカルボン酸モメタゾンからなる群から選ばれる化合物である請求の範囲第 19 項記載の肺疾患の治療および/または予防方法。

21. 肺疾患が、COPD、肺気腫、慢性気管支炎、ARDS、ALI、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である請求の範囲第 19 または 20 項記載の肺疾患の治療および/または予防方法。

22. 肺疾患が、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である請求の範囲第 19 または 20 項記載の肺疾患の治療および/または予防方法。

23. 肺疾患が、COPD である請求の範囲第 19 または 20 項記載の肺疾患の治療および/または予防方法。

24. 請求の範囲第 1 または 2 項記載の医薬組成物を投与することを特徴とする肺疾患の治療および/または予防方法。

25. 肺疾患が、COPD、肺気腫、慢性気管支炎、ARDS、ALI、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である請求の範囲第 24 項記載の肺疾患の治療および/または予防方法。

26. 肺疾患が、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である請求の範囲第 24 項記載の肺疾患の治療および/ま

たは予防方法。

27. 肺疾患が、COPDである請求の範囲第24項記載の肺疾患の治療および／または予防方法。

28. 肺疾患の治療および／または予防剤の製造のための請求の範囲第1または2項記載の(a)および(b)の使用。

29. 肺疾患が、COPD、肺気腫、慢性気管支炎、ARDS、ALI、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である請求の範囲第28項記載の使用。

30. 肺疾患が、喘息、気管支喘息、急性好酸球性肺炎および慢性好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である請求の範囲第28項記載の使用。

31. 肺疾患が、COPDである請求の範囲第28項記載の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004623

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' A61K31/443, 31/575, 31/58, A61P11/00, 11/06//C07D405/06,  
C07J5/00, 7/00, 17/00, 31/00, 71/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D405/00-405/14,  
C07J1/00-75/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), CAplus (STN),  
REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 96/36624 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 21 November, 1996 (21.11.96), Example 140; description; page 1, line 4 to page 3, line 23	15, 16 1-14, 17, 18, 28-31
P, X P, Y	WO 03/066044. A1 (BOERINGER INGELHEIM PHARM GMBH & CO., KG), 14 August, 2003 (14.08.03), Example 140; description; page 26, line 26 to page 27, line 2	15, 16 1-14, 17, 18, 28-31
P, X P, Y	WO 2004/005276 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 15 January, 2004 (15.01.04)	15, 16 1-14, 17, 18, 28-31

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 June, 2004 (17.06.04)

Date of mailing of the international search report  
13 July, 2004 (13.07.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2004/004623
--

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/32127 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 10 May, 2001 (10.05.01), Claims; examples	1-18,28-31
Y	WO 01/57036 A1 (PFIZER PRODUCTS, INC.), 09 August, 2001 (09.08.01), Claims; page 119, line 18 to page 132, line 13	1-18,28-31
Y	WO 01/64639 A2 (MERCK FROSST CANADA & CO.), 07 September, 2001 (07.09.01), Claims; page 27, line 14 to page 29, the last line	1-18,28-31
A	Yuji YOSHIYAMA, "Jikan Chiryo e Mukete", Pharmacia, 1998, 34(6), pages 573 to 578	1-18,28-31

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/JP2004/004623

WO 96/36624 A1	1996.11.21	AU 9657029 A NO 9700151 A EP 771794 A1 KR 97704724 A AU 705690 B US 2002/0128290 A1 US 6514996 B2 CN 1154697 A US 6716987 B1
WO 03/066044 A1	2003.08.14	DE 10205274 A1 US 2003/0203918 A1 AU 2003205717 A1
WO 2004/005276 A1	2004.01.15	(Family: none)
WO 01/32127 A1	2001.05.10	AU 200113575 A BR 200015270 A NO 200202057 A EP 1225866 A2 SK 200200759 A3 KR 2002057988 A HU 200203152 A2 CN 1387404 A JP 2003-513028 A CZ 200201512 A3 ZA 200203435 A MX 2002004350 A1
WO 01/57036 A1	2001.08.09	AU 200127002 A NO 200203613 A EP 1252158 A1 BR 200107964 A KR 2002072299 A HU 200204262 A2 CN 1404481 A JP 2003-522176 A CZ 200202410 A3 US 2003/0186989 A1 ZA 200206033 A MX 2002007419 A1 SK 200201014 A3 NZ 519547 A
WO 01/64639 A2	2001.09.07	AU 200139051 A US 2002/0068756 A1 US 6436965 B1 EP 1263728 A2 JP 2003-525273 A

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2004/004623

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 19-27  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions as set forth in claims 19-27 pertain to methods for treatment of the human body by therapy. (Article 17(2)(a)(i) of the PCT, Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT)
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/004623

With respect to claims 1, 3, 5-8, 10, 12-15, 17, and 28-31

The claims include "a steroid agent" as an active ingredient of the medicine. However, no definition is given therein on as to what chemical structure among those having a steroid skeleton may be specifically possessed by the agent. This is not considered to be obvious to persons skilled in the art. Even when the statements in the description are taken into account, the compounds specifically shown are limited to the scope of the compounds enumerated in claim 2. No special statement is given on the other compounds.

In view of this, it is not considered that the description is clear and sufficient in such a degree that the subject matters of those claims can be carried out and that the statements in the claims are supported by the description. Consequently, the claims and the statements in the description do not comply with the requirements in Articles 5 and 6 of the PCT.

Since the description and the claims of this application do not comply with the given requirements, a search for making an international search report was made through prior-art documents in a rational range which had been limited based on the statements in the description.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(I.P.C.))

Int. Cl' A61K31/443, 31/575, 31/58, A61P11/00, 11/06 // C07D405/06, C07J5/00, 7/00, 17/00, 31/00, 71/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(I.P.C.))

Int. Cl' A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D405/00-405/14, C07J1/00-75/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)  
 MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN), BIOTECHABS(STN), Caplus(STN), REGISTRY(STN),  
 WPI(DIALOG), JSTPLUS(JOIS), JMEDPLUS(JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 96/36624 A1(協和醸酵工業株式会社) 1996.11.21, 実施例140, 明細書第1頁4行-第3頁23行	1.5, 1.6 1-14, 17, 18, 28-31
P X P Y	WO 03/066044 A1(BOERINGER INGELHEIM PHARM GMBH & CO. KG) 2003.08.14, 実施例140, 明細書第26頁26行-第27頁2行	1.5, 1.6 1-14, 17, 18, 28-31

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

17.06.2004

## 国際調査報告の発送日

13.7.2004

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

荒木 英則

4C 9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
P X	WO 2004/005276 A1(協和醸酵工業株式会社) 2004. 01. 15	15, 16 1-14, 17, 18, 28-31
P Y		
Y	WO 01/32127 A1(SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2001. 05. 10 請求の範囲, 実施例	1-18, 28-31
Y	WO 01/57036 A1(PFIZER PRODUCTS, INC.) 2001. 08. 09, 請求の範囲, 第119頁18行-第132頁13行	1-18, 28-31
Y	WO 01/64639 A2(MERCK FROSST CANADA & CO.) 2001. 09. 07, 請求の範囲, 第27頁14行-第29頁最下行	1-18, 28-31
A	吉山 友二, 時間治療へ向けて, ファルマシア, 1998, 34(6), pp. 573-578	1-18, 28-31

WO 96/36624 A1	1996.11.21	AU 9657029 A NO 9700151 A EP 771794 A1 KR 97704724 A AU 705690 B US 2002/0128290 A1 US 6514996 B2 CN 1154697 A US 6716987 B1
WO 03/066044 A1	2003.08.14	DE 10205274 A1 US 2003/0203918 A1 AU 2003205717 A1
WO 2004/005276 A1	2004.01.15	ファミリーなし
WO 01/32127 A1	2001.05.10	AU 200113575 A BR 200015270 A NO 200202057 A EP 1225866 A2 SK 200200759 A3 KR 2002057988 A HU 200203152 A2 CN 1387404 A JP 2003-513028 A CZ 200201512 A3 ZA 200203435 A MX 2002004350 A1
WO 01/57036 A1	2001.08.09	AU 200127002 A NO 200203613 A EP 1252158 A1 BR 200107964 A KR 2002072299 A HU 200204262 A2 CN 1404481 A JP 2003-522176 A CZ 200202410 A3 US 2003/0186989 A1 ZA 200206033 A MX 2002007419 A1 SK 200201014 A3 NZ 519547 A

WO 01/64639 A2

2001.09.07

AU 200139051 A  
US 2002/0068756 A1  
US 6436965 B1  
EP 1263728 A2  
JP 2003-525273 A

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 19-27 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 19-27 に係る発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。  
(PCT17条(2)(a)(i)、PCT規則39.1(iv))
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲 1, 3, 5-8, 10, 12-15, 17, 28-31について

これらの請求の範囲では、医薬の有効成分として「ステロイド剤」が記載されているが、かかる記載によっては、ステロイド骨格を有するもののうち具体的にいかなる化学構造を有するものがこれに包含されるものであるのかが定義されておらず、当業者にとり自明なものであるともいえない。また、明細書の記載を見ても、具体的なものとして記載されているのは請求の範囲2で列挙されている範囲に限られており、その他のものについては特段記載されていない。

してみれば、かかる明細書の記載によっては上記各請求の範囲に係る発明を実施することができる程度に明確かつ十分に記載されたものとはいせず、かつ、請求の範囲の記載が明細書に裏付けられたものであるともいえないため、請求の範囲及び明細書の記載はPCT5条及び6条の規程を満足しないものである。

そして、本願の明細書及び請求の範囲は所定の要件を満足しないものであるから、国際調査報告の作成に際しては、先行技術調査の対象を明細書の記載に基づき合理的な範囲に限定した。